



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anästhesieabteilung
(Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Histaminfreisetzung nach Etomidate und Muskel-
relaxantien

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Berthold Wauer

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität

Referent: Prof. Dr. med. A. Doenicke

Korreferent: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 1. 1978



Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Material und Methodik	3
1. Material	3
1.1. Pharmaka	3
1.2. Reagentien	5
2. Narkosen und Versuchsanordnung	5
2.1. Kollektiv	5
2.2. Narkose	6
2.3. Histaminbestimmung im Plasma	8
2.4. Bestimmung der Änderung der Kreis- laufparameter	10
2.5. Bestimmung von Blutbildveränderungen	10
2.6. Beobachtung der Symptome der Hi- staminfreisetzung	11
III. Ergebnisse	12
1. Suxamethonium	12
1.1. Plasmahistaminfreisetzung der Versuchspersonen nach intravenöser Injektion von Suxamethonium	12
1.2. Verhalten von Blutdruck und Herz- frequenz nach Suxamethonium	13
1.3. Verhalten der basophilen Granu- lozyten nach Injektion von Suxame- thonium	15

	Seite
1.4. Sonstige klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung	16
1.5. Andere besondere subjektive Beschwerden	17
2. Pancuronium	
2.1. Plasmahistaminkonzentration der Versuchspersonen nach intravenöser Injektion von Pancuronium	17
2.2. Verhalten der Herzfrequenz und Blutdruck nach Injektion von Pancuronium	18
2.3. Verhalten der basophilen Granulozyten nach Injektion von Pancuronium	19
2.4. Sonstige klinischen Zeichen einer Histaminfreisetzung	20
3. Alloferin	21
3.1. Plasmahistaminkonzentration der Versuchspersonen nach Injektion von Alloferin	21
3.2. Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck nach Injektion von Alloferin	23
3.3. Verhalten der basophilen Granulozyten nach Injektion von Alloferin	25
3.4. Sonstige klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung	25
3.5. Andere besondere Beobachtungen	26

	Seite
IV. Diskussion	27
1. Histamin	27
2. Klinische Symptome der Histaminfreisetzung als Beweis einer Erhöhung des Plasmahistaminspiegels	28
3. Bewertungskriterien der Histaminfreisetzung	32
4. Bewertung der Kreislaufreaktionen	34
5. Histaminfreisetzung durch Muskelrelaxantien	37
6. Korrelation der Histaminwerte und der klinischen Symptome einer Histaminfreisetzung	38
7. Klinische Reaktionen ähnlich einer Histaminfreisetzung ohne erhöhte Plasmahistaminwerte	41
8. Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Anwendung von Etomidate in Kombination mit Muskelrelaxantien	46
V. Zusammenfassung	49
VI. Literaturverzeichnis	51

I. Einleitung und Fragestellung

Bei Narkosen kommt es häufig durch die verwendeten Pharmaka zu anaphylaktoiden und allergischen Reaktionen, die auf eine Histaminfreisetzung zurückgeführt wurden. Bei mehreren, zur Narkose verwendeten Pharmaka, konnte schon eine Histaminfreisetzung durch Ermittlung erhöhter Histaminwerte im Blutplasma nachgewiesen werden (21-23,56,59,60,62-65,69,75,78,90,91). Auch nach Injektion von Muskelrelaxantien wurden anaphylaktoide Reaktionen beschrieben. Curare und d-Tubocurarin waren die ersten Pharmaka dieser Gruppe und bald wurde experimentell (3,16,36,72,79,85,87,96,104) und klinisch (17,104,105) bei ihnen eine Histaminlibrierung beobachtet. Auch unter den neueren Substanzen dieser Gruppe wurden anaphylaktoide Reaktionen zum Teil mit Bronchospasmus in der Klinik beschrieben, so beim Suxamethonium (5,8,14,30,43,48,51,68,71,93,95). Über Diallyl-Nor-Toxiferin ist nur ein klinischer Fall in der Literatur aufgeführt (12). Ahnefeld führte eine geringe Histaminfreisetzung auf einen Intracutan-Test zurück, der sich aber klinisch nicht auswirkte (2). Auch beim Pancuroniumbromid wurden Reaktionen im Sinne einer Histaminfreisetzung beobachtet (13,14,53). Zwei Autoren beschrieben allergische Reaktionen nach Pancuroniumbromid bei Asthmatikern (9,40).

In allen Fällen wurde ein Nachweis der Histaminfreisetzung durch indirekte Methoden, also durch die oben genannten Symptome, oder durch Intracutantests geführt. Diese Reaktionen sind jedoch nur begrenzt als spezifisch für eine Histaminfreisetzung anzusehen (4,14,21,60,67,69).

Die optimale und spezifischste Methode stellt die direkte Histaminbestimmung im Plasma dar. Eine Erhöhung des Histamins im Plasma entspricht dabei einer Histaminfreisetzung.

In dieser Arbeit soll durch direkte Bestimmung des Plasmahistamingehalts mit dem fluorometrischen Verfahren nach Lorenz (62) im Zusammenhang mit Beobachtung der Kreislaufparameter und dem Verhalten der basophilen Granulozyten im venösen Blut eine Histaminfreisetzung durch die intravenös verabreichten Muskelrelaxantien Succinylcholin, Diallyl-Nor-Toxiferin und Pancuroniumbromid untersucht werden.

II. Material und Methodik

1. Material

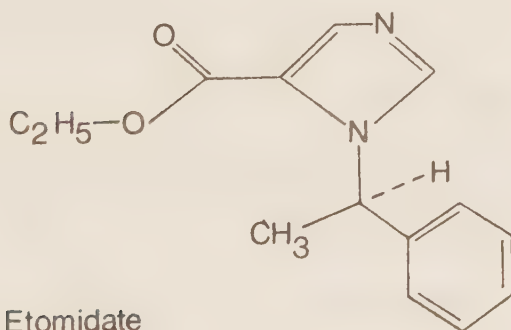
1.1. Pharmaka:

Atropin - Praemedikation

Etomidate: Narkoseeinleitung

Etomidate ist ein weiß- bis gelbes Pulver mit einem Schmelzpunkt von $65 - 70^{\circ} \text{C}$. Das Molekulargewicht beträgt 224.28. Es ist fast immer in Wasser unlöslich, dagegen löslich in verdünnten organischen oder anorganischen Säuren (ph 3). In Propylenglycol sowie Chloroform ist Etomidate gut löslich.

Formel:



Etomidate erwies sich im Tierexperiment sowie in der klinischen Prüfung als ein i.v. stark wirksames Hypnotikum ohne wesentliche Nebenwirkungen wie Kreislaufreaktionen oder Histaminfreisetzung (23,24,65,82).

Alloferin:

Der Wirkstoff des Alloferins ist das Diallyl-Nor-Toxiferin, ein Abkömmling des Toxiferins. Es gehört zum Typ der depolarisationshemmenden Relaxantien. Diallyl-Nor-Toxiferin ist eine farb- und geruchslose Substanz mit dem Molekulargewicht 737.79. Die kristalline Form ist in Wasser und Alkohol sehr gut löslich. Gegen Licht und O_2 ist die Verbindung unbeständig (32,82).

Pancuronium:

Der Wirkstoff des Pancuroniums ist das Pancuroniumbromid, ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxans. Pancuroniumbromid ist ein geruchloses, weißes, kristallines Puder. In Wasser ist es leicht löslich (81).

Suxamethonium:

Succinylcholin gehört zur Gruppe der depolarisierenden Muskelrelaxantien (32).

PROSTIGMIN - Antidot

1.2. Reagentien:

Heparin

o-Phtaldialdehyd

Methanol

n-Heptan

n-Butanol

Dowex 50 W-X8

2. Narkosen und Versuchsanordnung:

2.1. Kollektiv:

Die Narkosen und Untersuchungen wurden an 32 männlichen und 1 weiblichen Versuchspersonen, darunter 1 Farbiger, vorgenommen.

Zwei Probanden gehörten dem Krankenhauspersonal an: Ein Krankenpfleger und eine Ärztin, die einzige weibliche Versuchsperson. Die Versuchspersonen waren im Alter von 19 - 31 Jahren mit einem Gewicht von 61 - 83 kg. Bei zwei Probanden bestand eine Allergie gegen Farben (Prob.Nr. 17) oder Farbdämpfer (Prob. Nr. 12). Bei einem Probanden war vor Jahren eine Nephrektomie links (Steinniere) vorgenommen worden

(Prob.Nr. 13). Vor Versuchsbeginn hatten die Versuchspersonen mindestens 8 Stunden keine Nahrung zu sich genommen.

2.2. Narkose

Die Narkosen wurden von morgens 8 bis 16 Uhr nachmittags durchgeführt. Die Probanden befragten wir vor dem Versuch anamnestisch und nach ihrem allgemeinen Befinden. Anschließend folgte eine kurze neurologische und psychiatrische Allgemeinuntersuchung. Vor anlegen der medizinischen Überwachungsgeräte und der venösen Zugänge maßen wir Herzfrequenz und Blutdruck nach Riva Rocci. Dann punktierten wir die Vena mediana cubiti am rechten und linken Arm mit einer Braunüle und legten die Elektroden zur Extremitätenableitung des EKGs an Arme und Beine des Probanden an. Am linken Arm wurden die Pharmaka injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeit blieb innerhalb der Versuchsgruppen immer konstant. Am rechten Arm wurde lediglich Blut für die Untersuchungen entnommen. Wir führten 3 Versuchsreihen mit je 8 Probanden durch. In Versuch I wurde Suxamethonium, in Versuch II Pancuronium und in der III. Versuchsreihe Alloferin getestet. Versuchsbeginn und damit Zeitpunkt 0 war in allen 3 Testreihen die Injektion des Muskelrelaxans.

Die Praemedikation erfolgte 13 Minuten in Versuch I

und 9 Minuten in Reihe II und III vor Versuchsbeginn mit 0,5 mg Atropin i.v.. In Serie I wurden 3 Minuten vor Injektion des Suxamethoniums 2 - 3 mg Alloferin zur Verhinderung eines Muskelschmerzes appliziert. Eine Minute vor Versuchsbeginn gaben wir in allen 3 Versuchsreihen 0,30 mg/kg KG Etomidate in 60 sec. i.v. Direkt anschließend folgte die Injektion von 1 mg/kg KG Suxamethonium, 0,06 mg/kg KG Pancuronium oder 0,1 mg/kg Körpergewicht Alloferin in die linke Armvene. Die Probanden wurden dann bis zur Wiederkehr der Spontanatmung durch Maske mit Sauerstoff beatmet. Bei Bedarf erhielten sie während des Versuchs Nachinjektionen von Etomidate. Etwa 20 Minuten nach Versuchsbeginn wurden bei Versuch II und III Neostigmin/Atropin eingespritzt.

Der Versuchsaufbau muß eine Beeinflussung des Plasmahistaminspiegels durch andere verwendete Narkosemittel als die zu untersuchenden Relaxantien ausschließen. Bei dem Hypnoticum Etomidate ist bis heute nicht ein einziger Fall einer Histaminfreisetzung beobachtet worden (23,24,65,82). Atropin wurde als Histaminliberator bei i.v.-Gabe nachgewiesen (65,86,88). Wir injizierten aus diesem Grund Atropin immer so lange vor Versuchsbeginn, daß durch die entnommenen Blutproben eine eventuelle Histaminfreisetzung und deren Verursacher erkannt werden kann.

Da die Histaminfreisetzung auch von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig ist, mit der das Medikament verabreicht wird, wurden die Narkotika immer gleich schnell injiziert (56).

2.3. Histaminbestimmung im Plasma

Zur Histaminbestimmung nahmen wir bei Versuch I 13 und 4 Minuten vor Injektion des Muskelrelaxans die Leerwerte ab. Während des 1. Versuchs wurde sofort anschließend an die Verabreichung des Relaxans und 1,5, 10, 20, 30 Minuten danach Blut zur Histaminbestimmung entnommen. Bei Versuch II und III entnahmen wir den Leerwert 9 bzw. 11 Minuten vor Versuchsstart und während des Versuchs nach 0, 1, 5, 10, 15, 20, 23 Minuten.

Technische Durchführung:

Die Bestimmung der Histaminwerte im Plasma erfolgte nach Lorenz et al. (58, 61, 62). Aus der rechten Braunüle wurde mit einer Polyaethylenspritze 19.5 ml Blut langsam ohne Blasenbildung entnommen. Die Spritze enthielt 2 mg Heparin in 0,5 ml 9 % NaCl-Lösung.

Nach Durchmischung wurde die Probe in ein 30 ml Polyaethylen-Zentrifugenröhrchen übertragen, in einem Wasserbad gekühlt und sofort 30 Minuten bei 1000 x g und

und -20°C zentrifugiert. Anschließend 6 ml Plasma entnommen und mit 3 ml 2n HClO_4 enteiweißt.

Die Probe zentrifugierten wir abermals 10 Minuten bei $1800 \times g$. Der gesamte Überstand wird durch Filterpapier gefiltert und bei -20°C gekühlt bis zur Histaminbestimmung aufbewahrt. Zur Histaminbestimmung erfolgte Neutralisation des Perchlorsäure-Extraktes mit 2n NaOH auf pH 6.5 und Adsorption des Histamins durch den Kationenaustauscher Dowex 50.

Die Säule wurde mit 5,0 ml 0,1 M Natriumphosphat-Puffer, pH 6,5, 1,0 ml zweifach destilliertem Wasser und 5,0 ml 1n HCl gespült. Das unverdünnte Eluat der Säule wurde mit 5n NaOH auf pH 11.5-12.0 gebracht und für 20 Minuten in einem 25 ml Erlenmeyerkolben mit 1,5 g soliden NaCl und 10 ml n-Butanol durch eine Maschine geschüttelt. Entsprechend einer Modifikation der Methode nach Shore (92) zentrifugierten wir die Mischung dann für 5 Minuten mit $1800 \times g$, trennten die organische Phase ab und schüttelten für 2 Minuten mit 5 ml Natriumchlorid gesättigter 0,1 n NaOH im Erlenmeyerkolben. Nach 5-minütigem Zentrifugieren bei $1800 \times g$ wurde das Histamin in der wässrigen Phase durch 6-minütiges Schütteln von 8 ml der organischen Phase zusammen mit 3,0 ml 0,1n HCl und 15 ml n-Heptan in einem 50 ml Erlenmeyerkolben neuverteilt. Diese Mischung zentrifugierten wir 5 Minuten bei $1800 \times g$ und saugten

die organische Phase ab. 2 ml der wässrigen Phase wurden in einem Teströhrchen in ein 21° C Wasserbad gebracht und mit 0,4 ml 1n NaOH und 0,1 ml o-phthal-dialdehyd-Lösungsgemisch. Nach genau 4 Minuten fügten wir 0,2 ml 3n HCl hinzu. Die Fluoreszenz bestimmten wir mit einem Zeiss Fluoreszenzspektrometer bei einer Temperatur von 21 $\pm$ 0,5° C.

Die Reizschwellen-Wellenlänge lag bei 360 nm, die Fluoreszenzwellenlänge bei 450 nm. Die Eichung erfolgte durch Zugabe authentischen Histamins zum Plasma.

Der Histamingehalt wird angegeben in ng freie Base/ml Plasma.

2.4. Bestimmung der Änderung der Kreislaufparameter

Der Blutdruck wurde minütlich auskultatorisch nach Riva-Rocci am linken Arm gemessen; die Herzfrequenz mittels durchgeschriebenes EKGs (Extremitätenableitung, Schreibgeschwindigkeit 50 mm/sek) abgelesen.

2.5. Bestimmung von Blutbildveränderungen

Gleichzeitig mit den Blutentnahmen für Histaminbestimmung wurden 2 Blutausstriche, eine Leukozytenzählung und eine Hämatokrit-Bestimmung im venösem Blut durchgeführt. Das Differentialblutbild färbten wir nach

Pappenheim und zählten von jedem Entnahmezeitpunkt in einem oder zwei Ausstrichen 1000 Zellen aus. Die Leukozytenzahl bestimmten wir nach Müller (76). Den Gehalt an basophilen Zellen aus der Zahl der Leukozyten/mm³ und dem Prozentsatz der Basophilen im Blutaussstrich (38,80). Er ist in Zellen/mm³ Blut angegeben.

2.6. Beobachtung der Symptome der Histaminfreisetzung

Neben der Bestimmung der Kreislaufveränderungen wurde während des ganzen Versuchs auch auf andere klinische Symptome der Histaminfreisetzung geachtet, wie allergische oder anaphylaktoide Reaktionen: Erythem, Urtikaria, Lidödem, erschwertes Atmen.

III. Ergebnisse

1. Suxamethonium

1.1. Plasmahistaminfreisetzung der Versuchspersonen nach intravenöser Injektion von Suxamethonium

Nach Injektionen von Suxamethonium fanden sich im Plasma der Probanden bis auf eine Probe keine Werte über 1 ng/ml Plasma.

Test- Person Nr.	Plasmahistaminkonzentration (ng/ml)								
	12	8	0	1	5	10	20	30	Min.
1	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	0.1	0.2	0	0.3	0.1	0	0	0	
4	0.1	0.1	0.1	0.3	1.7	0.1	0.1	0.1	
5	0	0	0	0.7	0.2	0	0	0	
6	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	0.8	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	

Tab. 1: Plasmahistaminkonzentration bei Versuchspersonen nach Injektion von Suxamethonium

0 Min. = Injektion des Relaxans

Unter Berücksichtigung der oben angegebenen Bewertungskriterien ergibt sich durch die gefundenen Hista-

minkonzentrationen kein Beweis einer Histaminfreisetzung. Bei einem Probanden wurde ein einmaliger Wert von 1.7 ng/ml Plasma gemessen. Es fehlt jedoch der kurvenmäßige Abfall. Die übrigen Werte bewegen sich im Normalbereich.

1.2. Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz nach Suxamethonium

Blutdruck und Herzfrequenz stiegen im Mittel bei den 8 Probanden leicht an, wobei der Blutdruckanstieg eine Minute nach der Injektion von Suxamethonium begann. Die Herzfrequenz stieg aber schon nach der Injektion von Alloferin oder Etomidate (Tab.Nr. 2).

Im einzelnen blieben Blutdruck und Herzfrequenz bei Proband Nr. 4 innerhalb von ± 5 mm Hg bzw. ± 5 Schlägen pro Minute konstant (Tab.Nr. 3).

Nur ein leichter Anstieg des Blutdrucks um knapp 20 mmHg und der Herzfrequenz um 20 bzw. 40 Schläge/Minute wurde bei Proband Nr. 6 und 7 beobachtet. Bei einem weiteren Probanden (Nr. 8) blieb der systolische Wert konstant, während der diastolische Wert um 20 mmHg anstieg. Die Herzfrequenz stieg bei ihm während der Injektion von Suxamethonium um 10 Schläge an, um anschließend wieder abzufallen. Das gleiche Ver-

halten zeigte die Herzfrequenz bei Proband Nr. 2. Der Blutdruck fiel jedoch bei ihm nach der Injektion von Suxamethonium leicht ab. Starke Schwankungen der Kreislaufwerte wurden bei 3 Probanden beobachtet. Bei Versuchsperson Nr. 3 stieg der Blutdruck nach der Suxamethonium-Injektion um 20 mmHg systolischen und 30 mmHg diastolischen schon nach der Injektion von Etomidate. Die Herzfrequenz stieg nach Etomidate-Injektion von 80 auf 115 Schläge/Minute. Bei Testperson 1 und 5 stieg der diastolische Blutdruckwert nach Injektion von Etomidate um 30 bzw. 25 mmHg und der systolische Wert um 50 bzw. 40 mmHg. Die Herzfrequenz nahm nach Etomidate-Injektion um 70 bzw. 25 Schläge/Minute zu. Alle Werte befanden sich nach 6-8 Minuten wieder auf normalem Niveau.

Herzfrequenz und diastolischer Blutdruck scheinen nach Etomidate zu steigen, während der systolische Wert erst nach Injektion von Suxamethonium zu steigen beginnt oder auf alle Fälle seinen steilsten Anstieg hat (Tab. 3).

1.3. Verhalten der basophilen Granulozyten nach Injektion von Suxamethonium

Im Mittel zeigt sich ein Abfall der Zahl der basophilen Granulozyten schon nach der Injektion von Atropin von 87 Zellen/mm³ auf ca. 40 Zellen/mm³ (Tab. 3).

Im einzelnen fand man bei 5 Probanden (Nr.3-6) einen Abfall der Basophilenzahl der immer schon nach der Injektion von Atropin begann. Er stieg bei 2 Probanden nach Injektion von Alloferin wieder leicht an (Nr.1 und 5). Bei Proband Nr.2, 3 und 4 stieg sie erst nach Suxamethonium-Injektion wieder an, um dann wieder bei Proband Nr. 1, 2, 4, 5 abzufallen.

Bei Proband Nr. 7 erhöhte sich die Zahl der Basophilen nach Alloferin-Injektion, um anschließend intermittierend auf und ab zu steigen.

Auch bei Proband Nr. 8 stieg die Zahl der Basophilen nach Alloferin leicht, fiel nach Suxamethonium-Gabe wieder ebenso stark ab, um dann nach 5 Minuten wieder stark anzusteigen (Tab. 3).

1.4. Sonstige klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung (s. Tab. Nr. 8 und 9)

Vier Probanden zeigten keine klinischen Zeichen einer Histaminfreisetzung.

Bei einer Versuchsperson entwickelte sich schon vor jeglicher Injektion ein Erythem im Gesicht und Hals (Nr. 8).

Bei drei Testpersonen waren Zeichen einer lokalen Histaminfreisetzung in der Haut zu beobachten.

Mit der Injektion von Suxamethonium entwickelte sich bei Proband Nr. 3 ein Erythem im Gesicht und am Hals. Proband Nr. 5 bekam zwei Minuten nach Suxamethonium-Injektion ein Erythem hinter den Ohren, am Hals und am oberen Thorax. Nach zehn Minuten entwickelte sich eine Quaddel hinter dem linken Ohr. 15 Minuten nach der Suxamethonium-Gabe waren die Symptome wieder verschwunden.

Bei Versuchsperson Nr. 7 entwickelte sich ebenfalls nach der Injektion von Suxamethonium ein Erythem im Gesicht und zwei Quaddeln am Brustbein. Nach drei Minuten bildete sich ein fleinfleckiges Erythem auf dem vorderen Thorax aus. In der fünften Minute waren die Symptome verschwunden.

1.5. Andere besondere subjektive Beschwerden

Proband Nr. 2 und 3 bemerkten einen trockenen Mund nach dem Aufwachen.

Versuchsperson Nr. 1 hatte nach dem Versuch Geschmacksstörungen.

2. Pancuronium

2.1. Plasmahistaminkonzentration der Versuchspersonen nach intravenöser Injektion von Pancuronium

Nach intravenöser Injektion des Muskelrelaxans Pancuronium stiegen bei sechs Probanden die Plasmahistaminkonzentrationen nicht über 1 ng/ml, blieben also im Normbereich.

Die Werte einer Versuchsperson konnten aus technischen Gründen nicht ermittelt werden.

Bei einer Testperson (Nr.11) stieg die Histaminkonzentration im Plasma eine Minute nach der Injektion des Relaxans auf 1.7 ng/ml an und fiel dann langsam wieder ab. Leider war der 5-Minutenwert nicht zu verwenden.

Der Anstieg der Histaminkonzentration auf über 1ng/ml und der kurvenmäßige Abfall lassen eine Histaminfreisetzung vermuten. Allerdings war nur der eine Wert,

eventuell auch der 5-Minutenwert erhöht.

Test- Person- Nr.	Plasmahistaminkonzentration (ng/ml)							
	8	0	1	5	10	15	20	23
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0.1	0	0	0	0	0	0	0
11	0.4	0	1.7	-	0.3	0.2	0.2	0.2
12	0.7	0.9	0.8	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 4: Plasmahistaminkonzentration bei Versuchspersonen nach Injektion von Pancuronium

0-Min. = Injektion des Relaxans

2.2. Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck nach Injektion von Pancuronium

Der Blutdruck stieg im Mittel nach der Injektion von Pancuronium von 120/80 auf 140/100 innerhalb der ersten 5 Minuten an. Die Herzfrequenz erhöhte sich durchschnittlich von 75 auf 110 Schläge/Minute in den ersten fünf Minuten. Während des weiteren Versuchs blieben die Kreislaufwerte auf diesem erhöhten Niveau (s. Tab. Nr. 2).

Im einzelnen zeigte sich bei den Probanden Nr. 9, 12, 15, 16 ein leichtes Sinken (Nr. 12), leichter Anstieg (Nr. 9 und 16), oder keine Veränderung (Nr. 15) der Kreislaufwerte in den ersten 8 - 10 Minuten und anschließend ein mehr oder weniger steiler Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz.

Bei den Versuchspersonen Nr. 10, 11, 13 und 14 beobachteten wir nach der Injektion von Pancuronium eine Erhöhung der Kreislaufparameter um 40 mmHg bzw. 40 - 70 Schläge/Min. in der 1.- 3. Minute. Im weiteren Versuchsablauf bewegten sich die Werte auf dem angehobenen Niveau zackenartig auf und ab (s. Tab. Nr. 5).

2.3. Verhalten der basophilen Granulozyten nach Injektion von Pancuronium (Tab. Nr. 5)

Bei Versuchsperson Nr. 15 blieb die Basophilenzahl konstant. Die Probanden Nr. 9, 11, 12, 14 und 16 zeigten ein starkes Absinken der Basophilen bis zur 1. Minute mit anschließendem mehr oder weniger starkem Wiederanstieg bis zur 5. Minute. Bei Proband Nr. 9, 12 und 16 fiel sie dann wieder ab, um dann wieder anzusteigen. Die Versuchspersonen Nr. 10 und 13 ließen eine Erhöhung der Zahl der Basophilen bis zur 5. Minute erkennen, sie sank dann bis zur 10. Minute

stark, und stieg danach wieder an.

2.4. Sonstige klinischen Zeichen einer Histaminfreisetzung (s. Tab. 8 und 10)

Proband Nr. 15 zeigte sofort nach Injektion von Eto- midate ein großfleckiges Erythem, welches hinter den Ohren beginnt und sich auf die Schultern, oberer Thorax und Stirn ausdehnt.

Bei den Testpersonen 10 und 11 ließ sich nach der 1. Minute ein großfleckiges Erythem hinter den Ohren und am Hals beobachten. Bei Versuchsperson Nr. 11 klingt es ab der 5. Minute ab, um dann aber in der 20. Minute wieder aufzutreten. Bei der Testperson Nr. 10 breitet sich das Erythem bis zur 8. Minute feinflekkig auf den vorderen Thorax und die Oberarme aus.

Nach der 8. Minute bildet sich hinter dem linken Ohr eine Quaddel. Alle Zeichen sind bis zur 12. Min. verschwunden, treten aber ab der 14. erneut auf.

Proband Nr. 14 entwickelt in der 3. Minute ein Erythem hinter den Ohren, welches in der 7. Minute abgeklungen ist. In der 12. Minute ist bei Testperson Nr. 13 ein Erythem am Hals zu beobachten. Es breitet sich feinflekkig auf den Thorax aus. In der 15. Minute zeigt sich eine Quaddel hinter dem linken Ohr. Das

bis zur 18. Minute abgeklungene Erythem flammt in der 22. Minute nach Injektion von Prostigmin erneut auf. Versuchsperson Nr. 9 bildet in der 13. Minute ein Erythem am Hals und vorderen Thorax aus, welches nach zwei Minuten abklingt.

Proband Nr. 16 entwickelt ein Lidödem.

3. Alloferin

3.1. Plasmahistaminkonzentration der Versuchspersonen nach Injektion von Alloferin (Tab. Nr. 6)

Nach der Injektion von Alloferin erhöhte sich bei zwei Personen der Plasmahistaminspiegel derart, daß man eine Histaminfreisetzung annehmen muß.

Proband Nr. 17 hatte im Plasma nach 10 Minuten Histaminwerte, die mit 7.1 ng/ml ca. 35 mal höher lagen als seine Ausgangswerte von 0.2 ng/ml Plasma. Es zeigt sich ein deutlicher kurvenmäßiger Abfall gemäß den obigen Bewertungskriterien.

Bei Proband Nr. 18 betrug der Histamingehalt des Plasmas in der ersten Minute 1.5 ng/ml. Der Ausgangswert konnte nicht bestimmt werden (Stopfen geplatzt). Der Ein-Minuten-Wert fiel jedoch in der fünften Minute wieder ab auf 0.8 ng/ml Plasma. Es ist also nur ein Wert über 1 ng erhöht. Eine Eliminationskurve

zeigt sich nicht. Ein endgültiger Beweis einer Histaminfreisetzung kann daher nach den obigen Voraussetzungen nicht erbracht werden. Die Werte der übrigen 6 Versuchspersonen bewegten sich im Normbereich.

Test- Person- Nr.	Plasmahistaminkonzentration (ng/ml)					
	0	1	5	10	20	23
17	0.2	0.6	0.8	7.1	1.6	0.2
18	-	1.5	0.9	0.9	0.9	1.0
19	0	0.1	0.1	0.1	0	0.1
20	0	0	0	0	0	0
21	0.1	0.4	0	0.1	0.2	0
22	0	0	0	0	0	0.4
23	0.2	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1
24	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2

Tab. Nr.6: Plasmahistaminkonzentration bei Versuchspersonen nach Injektion von Alloferin

O-Min. = Injektion des Relaxans

3.2. Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck nach Injektion von Alloferin

Im Mittel war bei den acht Probanden ein leichtes Absinken des systolischen Blutdruckwertes von der ersten bis zur dritten Minute nach Alloferin festzustellen, der jedoch bis zur fünften Minute wieder seinen Ausgangswert erreichte und dann konstant blieb. Der diastolische Wert stieg dagegen nach Etomidate-Injektion sanft an und blieb gleich. Die Herzfrequenz stieg nach Alloferin-Injektion durchschnittlich um zwanzig Schläge pro Minute an und blieb dann mit leichten periodischen Schwankungen auf dem schwach erhöhten Niveau (Tab. Nr. 2).

Im einzelnen zeigte sich bei den Probanden Nr. 18, 21, 24 ein Anstieg der Herzfrequenz nach Injektion von Etomidate, die anschließend auf erhöhtem Niveau um einen Mittelwert schwankte. Bei Versuchsperson Nr. 19 und 24 erreichte die Tachykardie Werte bis zu 160 Schläge/Minute. Bei diesen beiden Testpersonen stiegen auch die Blutdruckwerte sehr stark an und schwankten erheblich (Zusammenhang mit motorischer Unruhe?). Bei Proband Nr. 24 blieb der Blutdruck während des Versuchs ungefähr konstant. Proband Nr. 21 zeigte einen Blutdruckanstieg nach Etomidate bis eine Minute

nach Versuchsbeginn und einen Abfall bis zur zweiten Minute. Dann blieben die Werte konstant. Versuchsperson Nr. 18 hatte starke Blutdruckschwankungen zwischen der 3. und 9. Minute mit zweimaligem Abfall und Wiederanstieg. Anschließend fanden sich konstante Werte.

Die Herzfrequenz schwankte bei Proband Nr. 17 nach Eto-midate-Injektion mit zweimaligem Anstieg und Wiederabfall bis zur neunten Minute. Der Blutdruck sank bis zur dritten Minute ab, stieg dann bis zur fünften Minute um 20 mmHg an, um bis zur sechsten Minute um ca. den gleichen Betrag wieder abzufallen.

Bei Proband Nr. 20 blieb der Blutdruck bis zur achten Minute etwa gleich um dann leicht anzusteigen. Die Herzfrequenz stieg nach Eto-Injektion um 20 Schläge/Minute an, fiel bis zur zweiten Minute wieder ab und blieb dann konstant.

Proband Nr. 22 zeigte nach Alloferin-Gabe einen Blutdruckabfall bis zur siebten Minute. Die Herzfrequenz nahm nach Alloferin leicht zu. Ab der achten Minute stieg Blutdruck und Herzfrequenz mit starken Schwankungen bis zum Versuchsende an (s. Tab. Nr. 7).

3.3. Verhalten der basophilen Granulozyten nach Injektion von Alloferin (s. Tab. Nr. 7)

Bei Versuchsperson Nr. 19, 20, 22, 23 fiel die Zahl der basophilen Granulozyten bis zur 5. (Nr. 22, 20) bzw. der 10. Minute ab, um dann wieder anzusteigen. Bei Proband Nr. 18 fielen sie erst nach der 10. Minute ab und stiegen ab der 20. Minute wieder an. Die Testperson Nr. 17 zeigte annähernd konstante Basophilen-Zahl.

Bei Proband Nr. 24 stiegen die Basophilen nach Alloferin-Injektion bis zur 1. Minute leicht an, um bis zur 5. Minute ebenso stark wieder abzufallen. Nach der 10. Minute stiegen sie dann wieder sehr stark an bis zur 20. Minute und fielen dann wieder stark ab.

3.4. Sonstige klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung (s. Tab. Nr. 8 und 11)

Bei Proband Nr. 23 zeigten sich sofort nach der Injektion von Etomidate ein feinfleckiges Erythem auf den Schultern. Nach 4 Minuten war die Haut hinter den Ohren, am Hals, auf der oberen Brust stark gerötet. Bei Versuchsperson Nr. 20 fanden sich die letzten Symptome ebenfalls sofort nach der Etomidate-Injektion. In

der 2. Minute klang das Erythem ab.

Bei Testperson Nr. 17 und 24 entstand nach 3 Minuten ein Erythem hinter den Ohren.

Proband Nr. 19 bekam nach 6 Minuten ein Lidödem, welches in der 18. Minute abgeklungen war. Nach acht Minuten entstand ein Erythem im Gesicht, welches in der 20. Minute verblaßt war.

3.5. Andere besondere Beobachtungen

Fünf Probanden hatten in den ersten Minuten nach Versuchsbeginn Myoklonie, Muskelzittern oder sonstige motorische Unruhe (Nr. 17, 18, 19, 22, 23).

Versuchsperson Nr. 5 würgte in der 5. Minute stark.

IV. Diskussion

1. Histamin

Histamin ist chemisch das biogene Amin des L-Histidin. Es wird nach seiner Strukturformel als β -Imidazolyl-äthylamin bezeichnet. Gebildet wird es aus L-Histidin unter Wirkung einer unspezifischen L-Aminosäure-Decarboxylase und einer spezifischen Histidin-Decarboxylase, welche nur mit Histidin als Substrat reagiert (10,103).

Histamin wird durch oxydative Desaminierung unter der Wirkung von Diamin-Oxidase zu Imidazolessigsäure abgebaut oder im Gehirn durch Imidazol-N-Methyltransferase in Methylhistamin umgewandelt und damit inaktiviert (10,34). Im Gewebe liegt Histamin in einer biologisch inaktiven Speicherform vor. Die höchsten Konzentrationen findet man in Lunge, Haut und Gastrointestinaltrakt, vor allem in Magen und Dünndarm (10, 57,65). Zwei Typen von Histaminspeichern werden unterschieden:

1. Unspezifische Mastzellspeicher, die in den meisten Geweben vorkommen.
2. Gewebespezifische Histaminspeicher, die nur in einem oder wenigen Geweben vorkommen (57).

Die unspezifischen Mastzellspeicher kommen nur in typischen Mastzellen vor, deren Histamin durch die Referenzsubstanz 48/80 freigesetzt werden kann. Die spezifischen Speicher kommen dagegen nur in atypischen Mastzellen im Magen-Darm-Trakt, in APUD-Zellen, in Insel- und Hypophysenvorderlappenzellen sowie in Nervenendigungen des ZNS vor. Ihr Histamin wird durch Reserpin als Referenzsubstanz freigesetzt (37). Die Freisetzung des Histamins aus diesen Speichern kann auch durch Pharmaka erfolgen.

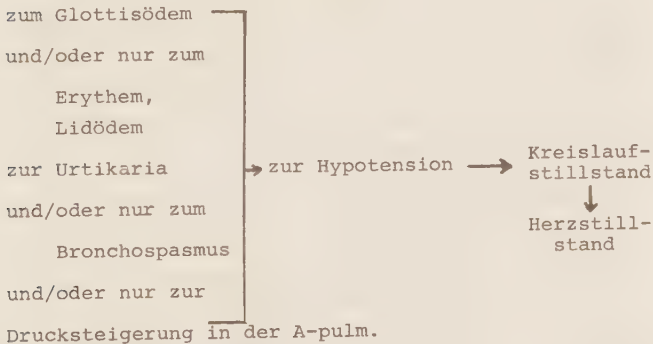
2. Klinische Symptome der Histaminfreisetzung als Beweis einer Erhöhung des Plasmahistaminspiegels

Klinische Symptome einer Histaminfreisetzung sind

1. Stimulation der Magensaftsekretion
2. Erythem
3. Tachykardie
4. Hypotension
5. Ödem der Lider, der Glottis oder der Galea
6. Urticaria
7. Verminderung der basophilen Leukozyten im venösen Blut
8. Erhöhung des bronchialen Widerstandes bis zum Bronchospasmus.

Auch der Anstieg des Pulmonalarteriendruckes wurde beim Hund beobachtet und ist an der peripheren arteriellen Drucksenkung beteiligt (29).

Im Falle einer massiven Histaminfreisetzung kommt es zum Kreislaufkollaps durch rapiden Blutdruckabfall. Arterien- und Kapillarerweiterung mit Pooling von großen Blutmengen, sowie Plasmaaustritt aus den Gefäßen wirken zusammen. Das effektive Blutvolumen, der venöse Rückfluß und das Herzminutenvolumen werden verkleinert und verursachen schließlich einen Kreislaufstillstand (18-20,22,29,47,54,60,61,63,69,98,99). Histaminfreisetzung kann führen (63)



Sehr unterschiedliche Schwellendosen oder Schwellenkonzentrationen von Histamin im Plasma sind nötig, um die einzelnen Effekte im Körper hervorzurufen.

Experimentell durch Histamininfusionen ansteigende Plasmahistaminkonzentrationen (19,61,69) und Plasmahistaminbestimmungen bei anaphylaktoiden Reaktionen nach Narkosemitteln (22,23,60,61,63,99) und Plasmaersatzmitteln (69) ergaben als empfindlichste Reaktion beim Menschen eine Stimulation der Magensaftsekretion. Das nächste Symptom sind Anstieg der Herzfrequenz und Entwicklung eines Erythems, besonders im Gesicht, wo man die höchste Histaminkonzentration der menschlichen Haut findet (45,106). Bei höheren Histaminkonzentrationen folgt Hypotension, Ödeme, Bronchospasmus und schließlich Herzstillstand.

Histamin-konz. (ng/ml)	Physiologische und pathophysiologische Reaktionen
0 - 1	keine Reaktion (Normalwert)
1 - 2	Magensaftreaktion
3 - 5	Tachykardie
6 - 8	Hypotension
7 -12	Bronchospasmus
um 100	Herzstillstand

Tab. Nr. 12: Biologische Reaktionen im Menschen nach Erhöhung der venösen Plasmahistaminkonzentration (Schwellenwerte)

Aus (68)

In wie weit kann man nun diese Symptome als objektives Maß für die Höhe der Histaminkonzentration im Plasma heranziehen? Im Tierversuch ergab sich eine Proportionalität zwischen Anstieg des Plasmahistaminspiegels und Schwere der Hypotension.

Durch Infusion von Histamin beim Menschen verursachte erhöhte Plasmahistaminspiegel stimulierten die Magensaftsekretion und bewirkten bei Werten von 6 ng/ml eine leichte Tachykardie (60,61,63). Erhöhung der Histaminkonzentrationen durch intravenöse Injektion von Narkosemitteln und Plasmaersatzmitteln zeigte bei nicht anaphylaktoid reagierenden Testpersonen eine Korrelanz der Histaminspiegel mit der Magensaftsekretion, nicht jedoch mit den Kreislaufparametern, welche teilweise mit Tachykardie und Hypotension reagierten, bevor der Plasmahistaminspiegel angestiegen war (60,61,63,75,90). Nach Infusion von Gelatine bestand eine gute Korrelanz zwischen der Erhöhung der Histaminspiegel und der Schwere der klinischen Reaktionen bzw. des Anstiegs der Magensaftsekretion (99).

Bei anaphylaktoiden Reaktionen durch Histaminfreisetzung nach Anästhetikainjektion fand man eine Abhängigkeit der Schwere der biologischen Reaktionen von der Höhe des Plasmahistaminspiegels (60,63).

Nach Dextraninfusion wird jedoch über eine schwere

anaphylaktoide Reaktion ohne Erhöhung der Histaminkonzentration im Plasma berichtet (67,69,99).

Bei Histaminfreisetzung während Operationen mit extrakorporaler Zirkulation ergaben auch Histaminkonzentrationen von über 10 ng/ml keinerlei auf Histaminwirkung zu beziehenden Symptome, die bei diesen hohen Spiegeln zu erwarten wären (74).

Zusammenfassend ist die Histaminkonzentration an sich mit bestimmten biologischen Reaktionen verbunden. Auf Grund der beschriebenen Fälle, wo Histaminkonzentration und Kreislaufwirkung zeitlich oder in der Schwere der Symptome nicht übereinstimmten oder sogar anaphylaktoide Reaktionen ohne Histaminfreisetzung auftraten, sollten aus den klinischen Symptomen alleine keine endgültigen Schlüsse auf Histaminfreisetzung oder sogar auf die Höhe der Histaminkonzentration gezogen werden. Sie sind nur kombiniert mit einer Bestimmung der Plasmahistaminkonzentration verwertbar.

3. Bewertungskriterien der Histaminfreisetzung

Der Normalwert der Histaminkonzentration im menschlichen Plasma liegt bei der hier angewandten Methode nach Lorenz unter 1 ng/ml bei durchschnittlich 0,6 ng/ml (1,35,58,62,63,75,77,91).

Das stimmt mit den Werten anderer Labors und Methoden überein (35,69,77,91).

In letzter Zeit stieg die Empfindlichkeit der Methode. Plasmawerte von 0 ng/ml wurden in manchen Versuchsreihen gefunden. Das bedeutet eine Konzentration von unter 100 pg/ml entsprechend der Empfindlichkeit der Methode (68). Es wurden jedoch auch bei Versuchspersonen wiederholt an verschiedenen Tagen Werte von über 1 ng/ml gemessen (68).

In einem Fall wurden sogar bei einem Patienten zu verschiedenen Zeiten Plasmahistaminkonzentrationen von ca. 8 ng/ml gemessen. Sie waren allerdings nur deshalb so hoch, weil bei ihm eine ausgedehnte Hautnekrose am Bein bestand (22,60,62).

Bewertungskriterien:

Histaminfreisetzung ins Plasma durch Medikamente oder Operationen ist daher erst bewiesen, wenn folgende Forderungen erfüllt sind (66):

1. Anstieg der Histaminkonzentrationen auf Werte von über 1 ng/ml, erreicht innerhalb von 1 - 10 Minuten nach Injektion des Medikamentes.
2. Abnahme der Konzentration in Form einer Eliminationskurve.

Ein Nachweis von Histaminfreisetzung ist nicht er-

bracht durch einen erhöhten Wert, sondern durch 2 - 4 Werte, die höher als die Anfangskonzentration vor Gabe der Droge sind.

3. Schließlich sollte das Ergebnis der Histaminbestimmung bestätigt werden durch die Ergebnisse der biologischen Reaktionen, welche oben dargestellt wurden.

4. Bewertung der Kreislaufreaktionen

Das Verhalten der Kreislaufparameter während der drei Versuchsserien ist sehr schwer zu interpretieren. Der Versuchsaufbau erwies sich in dieser Beziehung als nicht optimal. Zu viele störende Einflüsse im Versuchsablauf erschweren die Deutung der Kreislaufreaktionen.

Folgende Faktoren alterieren die Werte:

1. Zu geringe Wartezeit zwischen Lagerung der Probanden auf dem Untersuchungstisch und Versuchsbeginn. Die Erregung über die vielen medizinischen Geräte und die vielen Ärzte (8 Personen waren nötig), sowie die Angst vor dem unbekannten Experiment konnte nicht abklingen.
2. Die einmalige Injektion von Etomidate zur Narkose mit anschließender Injektion des Relaxans führte

durch die beginnende Muskeler schlaffung bei noch nicht genügender Narkosetiefe zu Unruhe der Versuchspersonen. Sie wurde noch verstärkt durch die nötige künstliche Beatmung mit Maske. Die einmalige Gabe von Etomidate war außerdem nicht in der Lage, eine ausreichende, gleichmäßige tiefe Narkose über die gesamte Versuchsdauer von ca. zwanzig Minuten zu gewährleisten. Die Probanden wachten während des Versuchs auf und wurden unruhig. Es mußte teilweise mehrmals Etomidate nachgespritzt werden.

3. Etomidate wurde ohne Prämedikation mit Diazepam verabreicht, um eine mögliche Histaminfreisetzung durch dieses Medikament zu verhindern. Dadurch schliefen die Testpersonen aber schlechter ein und zeigen vermehrt Myoklonie und motorische Unruhe (24).
4. Der Einfluß der Relaxantien, vor allem in Kombination mit Etomidate, auf den Kreislauf ist zu berücksichtigen. Im Tierversuch zeigten Studien mit Pancuronium, daß das Medikament keinen Effekt auf den Blutdruck hat oder einen leichten Anstieg sowie eine Tachykardie verursacht (7,25,94). In der Klinik verursacht Pancuronium in den meisten Fällen einen leichten Anstieg des arteriellen Blutdrucks

und der Herzfrequenz (6,25-27,31,50,52,55,97,100). Suxamethonium verursacht Sinustachykardie (27) und Blutdruckanstieg (33,39,41). Bei Alloferin wurde Blutdruckabfall (2,41) und Zunahme der Herzfrequenz beobachtet (46).

Auch in Kombination mit Etomidate glich das Verhalten der Kreislaufparameter den experimentellen Studien mit den Muskelrelaxantien alleine und den klinischen Studien. Suxamethonium verursachte auch in Kombination mit Etomidate eine leichte Tachykardie und Blutdruckanstieg (Tab. Nr. 2 und 3). Alloferin mit Etomidate kombiniert ließ Blutdruckabfall und Tachykardie beobachten (Tab. Nr. 7). Bei der Kombination Etomidate - Pancuronium war die Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz in unseren Versuchen stärker als bei den Experimenten mit Pancuronium alleine, bzw. in den klinischen Beobachtungen (Tab. Nr. 2 und 5). Die motorische Unruhe war bei der Kombination Etomidate - Pancuronium am stärksten und es mußte am häufigsten Etomidate nachinjiziert werden. In der Versuchsreihe bei acht Probanden insgesamt 29 mal. Bei Etomidate - Alloferin waren es nur 23 Nachinjektionen und bei Suxamethonium keine.

Die Gabe von Etomidate - Suxamethonium erwies sich also als die Kombination mit dem geringsten Einfluß auf

das Herz-Kreislaufverhalten und die motorischen Reaktionen (Tab. Nr. 2 und 3).

5. Histaminfreisetzung durch Muskelrelaxantien

In den drei Versuchsserien mit Alloferin, Pancuronium und Suxamethonium konnte nur in einem Fall ein sicherer Nachweis einer Histaminfreisetzung geführt werden.

Der Proband Nr. 17 reagierte nach Injektion von Alloferin mit einem deutlichen Anstieg der Plasmahistaminkonzentration (Tab. Nr. 6). Bei einem zweiten Probanden (Nr. 12) wurde nach Alloferin ebenfalls ein erhöhter Histaminspiegel nach einer Minute von 1,5 ng/ml Plasma gefunden. Da jedoch nur ein Wert über 1 ng/ml liegt und kein kurvenförmiger Abfall erfolgte, kann nach der obigen Definition einer Histaminfreisetzung eine solche nicht mit Sicherheit angenommen werden (Tab. Nr. 6).

Das gleiche gilt für die Fälle (Nr. 4 und 11), welche nach Suxamethonium- bzw. Pancuroniuminjektion nur einen erhöhten Plasmahistaminwert zeigten (Tab. Nr. 1 und 4).

Es bleibt also nur ein sicherer Fall einer Histaminfreisetzung, nämlich nach Alloferin (Nr. 17). Dazu

kommen drei zweifelhafte Fälle, je einer bei Alloferin (Nr. 18), Pancuronium (Nr. 11), und Suxamethonium (Nr. 4).

6. Korrelation der Histaminwerte und der klinischen Symptome einer Histaminfreisetzung

Wie schon oben ausgeführt, sind die Kreislaufparameter nur sehr schwer zu interpretieren. Zu viele Faktoren beeinflussen die Werte.

Der einzig sicher nachgewiesene Fall einer Histaminfreisetzung, Proband Nr. 17, nach Alloferin (s. Tab. Nr. 3 und 6), zeigte nach Injektion des Relaxans einen Abfall des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg bis zur 3. Minute; anschließend einen Wiederanstieg bis zur fünften Minute. Der diastolische Wert blieb bis zur 1. Minute konstant, stieg dann aber bis zur 5. Minute um 10 mmHg an.

Die Herzfrequenz erhöhte sich nach Injektion von Eto midate um 15 Schläge pro Minute von 70 auf 85. Bis zur zweiten Minute sank sie auf 65 ab, um dann bis zur 5. Minute wieder auf 85 Schläge/Minute anzusteigen. Die Plasmahistaminkonzentration stieg jedoch erst in der 10. Minute an. Zu dieser Zeit sind die Kreislaufparameter relativ stabil. Der Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz zur 5. Minute ist wahrscheinlich auf

die starke motorische Unruhe in der 4. Minute, weshalb Etomidate nachinjiziert werden mußte, zurückzuführen.

Schon in der 3. Minute tritt ein Erythem hinter den Ohren auf (s. Tab. Nr. 11). Man könnte dies als Ausdruck einer lokalen Histaminfreisetzung in der Haut werten, die jedoch zu gering ist, um die Plasmahistaminwerte schon zu diesem Zeitpunkt zu erhöhen, bzw. die Kreislaufwerte zu verändern.

Auffallend ist jedoch, daß nach 10 Minuten, wo die Plasmahistaminkonzentration immerhin über 7 ng/ml betrug, eine klinische Reaktion nicht zu beobachten war. Auch Meyer-Burgdorff beschrieb Plasmahistaminkonzentrationen von über 10 ng/ml bei extraporaler Zirkulation, die keinerlei auf systemische Histaminwirkung zu beziehende Symptome bei den Patienten zeigten, wie sie auf Grund der hohen Spiegel zu erwarten wären (74). Es ist kein nennenswerter Abfall der Zahl der basophilen Granulozyten zu verzeichnen (Tab. Nr.7). Bei den übrigen drei Fällen mit fraglicher Histaminfreisetzung ergaben sich folgende Konstellationen:

Proband Nr. 4 zeigte eine unsicher positive Histaminfreisetzung nach Suxamethonium mit einem Wert von 1.7 ng/ml Histaminbase im Plasma in der 5. Minute (s. Tab. Nr. 1). Es zeigte sich weder eine Reaktion der Kreislaufparameter noch sonstige Zeichen einer

Histaminfreisetzung. Die Basophilen-Zahl ist nach Injektion von Etomidate nicht wesentlich abgefallen (s. Tab. Nr. 3, 8 und 9).

Bei Versuchsperson Nr. 18 erhöhte sich die Plasmahistaminkonzentration eine Minute nach Alloferininjektion auf 1.5 ng/ml (s. Tab. Nr. 6). Auch hier zeigte sich bis auf einen leichten Blutdruckabfall um 20 mmHg keine spezifisches Zeichen einer Histaminfreisetzung (s. Tab. Nr. 7, 21-22).

Die Tachykardie trat schon nach Injektion von Etomidate auf und dürfte nicht auf Histaminfreisetzung beruhen. Auch hier fand sich kein Basophilen-Abfall.

Nach Pancuroniuminjektion betrug bei Testperson Nr.11 die Plasmahistaminkonzentration in der 1. Minute 1.7 ng/ml (s. Tab. Nr. 4). Blutdruck und Herzfrequenz stiegen nach der Injektion stark an (s. Tab. Nr. 5). In der 1. Minute bildete sich ein großfleckiges Erythem hinter den Ohren und am Hals aus (s. Tab. Nr. 10). Dies könnte auf die gering erhöhten Histaminwerte zurückzuführen sein. Es klang nach 5 Minuten wieder ab. Auffällig ist das erneute Aufflackern in der 20. Minute. Zu diesem Zeitpunkt waren die Histaminwerte schon wieder im Normbereich. Möglicherweise ist es durch die mehrmaligen Injektionen von Etomidate verursacht. Bei diesem Probanden fiel die Zahl der basophilen Granulozyten nach der Etomidate-Injektion

stark ab.

Die geringen klinischen Reaktionen auf die leichten kurzfristig erhöhten Histaminspiegel im Plasma entsprechen den Beobachtungen in anderen Experimenten (23,60,61,63,69,80,99), in denen bei so leicht erhöhten Werten höchstens eine Stimulation der Magensaftsekretion und ein Erythem auftraten, während Tachykardie und Hypotension erst bei höheren Histaminkonzentrationen im Plasma beobachtet wurden.

7. Klinische Reaktionen ähnlich einer Histaminfreisetzung ohne erhöhte Plasmahistaminwerte

In allen drei Versuchsreihen fanden sich Probanden, welche auf die Medikation mit einem Erythem oder Lidödem reagierten, obwohl kein erhöhter Plasmahistaminspiegel gefunden werden konnte (s. Tab. Nr. 8).

In der Serie mit Alloferin zeigten vier Probanden ohne erhöhte Plasmahistaminkonzentration Reaktionen, wie sie bei Histaminfreisetzung beobachtet wurden (s. Tab. Nr. 11). So zeigte Proband Nr. 19 in der 6. Minute ein Lidödem und nach 8 Minuten ein Erythem im Gesicht. Daneben entwickelte er eine Tachykardie, jedoch mit Blutdruckanstieg. Auch Versuchsperson Nr. 24 bekam nach 3 Minuten ein Erythem hinter den

Ohren. Der Kreislauf zeigte keine histamintypischen Reaktionen. Die Testpersonen 20 und 23 zeigten schon sofort nach Injektion von Etomidate ein feinfleckiges Erythem am Hals, auf den Schultern und dem vorderen Thorax. Proband Nr. 20 zeigte dabei einen starken Blutdruckanstieg und eine Tachykardie, während Proband Nr. 23 nur kurzfristig eine leichte Tachykardie entwickelte, der Blutdruck aber konstant blieb.

Auch in der Versuchsreihe mit Pancuronium beobachteten wir bei fünf Versuchspersonen Reaktionen, die auf eine Histaminfreisetzung hinweisen würden (s. Tab. Nr. 10).

Proband Nr. 15 zeigte sofort nach der Injektion mit Etomidate ein großfleckiges, hinter den Ohren beginnendes, sich auf die Schulter, den Thorax, und die Stirn ausbreitendes Erythem. Eine Tachykardie entwickelte sich erst ab der 8. Minute. Der Blutdruck fiel nicht ab.

Die Testperson Nr. 16 bekam ein Lidödem, eine Tachykardie und einen Blutdruckabfall. Versuchsperson Nr. 10 entwickelte 1 Minute nach Injektion von Pancuronium ein grobfleckiges Erythem hinter den Ohren und am Hals, welches sich bis zur 4. Minute feinfleckig auf den vorderen Thorax und bis zur 8. Minute auf beide Oberarme ausbreitete. In der 8. Minute entstand eine Quaddel hinter dem linken Ohr. Alle Symptome

verschwanden bis zur 12. Minute, traten aber in der 14. Minute erneut auf. In der 17. Minute waren keine Zeichen einer Histaminfreisetzung mehr zu sehen. Auch nach Injektion von 7.5 ml Etomidate in der 17. Minute entstand kein neues Erythem. Blutdruck und Herzfrequenz stiegen bei Versuchsbeginn stark an.

Bei Proband Nr. 9 bildete sich in der 13. Minute ein feinfleckiges Erythem am Hals und vorderen Thorax, welches nach zwei Minuten abklang. In der 10. Minute entwickelte sich eine Tachykardie und ein starker Blutdruckabfall ab der 16. Minute.

Versuchsperson Nr. 13 zeigte nach 12 Minuten ein Erythem am Hals, welches sich in der 15. Minute auf den Thorax ausbreitete. Es bildete sich eine Quaddel hinter dem linken Ohr. Das bereits wieder abgeblaßte Erythem verstärkte sich nach der Gabe von Pancuronium in der 22. Minute. Blutdruck und Herzfrequenz stiegen nach Versuchsbeginn an.

Testperson Nr. 14 bekam in der 13. Minute ein Erythem hinter den Ohren, einen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks.

In der Versuchsreihe mit Suxamethonium entwickelten drei Probanden ein Erythem oder Quaddeln, ohne daß eine Histaminfreisetzung nachgewiesen werden konnte (s. Tab. Nr. 9).

Proband Nr. 5 zeigte in der 2. Minute ein Erythem hinter den Ohren, am Hals und oberen Thorax und nach 10 Minuten eine Quaddel hinter dem linken Ohr. Blutdruck und Herzfrequenz stiegen in der 3. Minute stark an.

Auch Testperson Nr. 7 zeigte in der 2. Minute ein Erythem im Gesicht und am vorderen Thorax. Außerdem entwickelten sich zwei Quaddeln auf dem Sternum.

Versuchsperson Nr. 3 bekam in der 3. Minute ein Erythem im Gesicht und am Hals. Blutdruck und Herzfrequenz blieben bei den letzten beiden Probanden gleich.

Die oben beschriebenen Symptome beruhen vermutlich auf einer lokalen Histaminfreisetzung in der Haut durch die injizierten Medikamente.

Dies tritt vor allem in den Partien mit besonders hohem Histamingehalt, wie Gesicht, Hals und vorderer Thorax auf (45,106). Die freigesetzte Menge scheint jedoch zu gering zu sein, um die Plasmahistaminkonzentration erhöhen zu können.

Bemerkenswert sind auch die drei Fälle, bei denen ein Erythem sofort nach Etomidate-Injektion auftrat (s. Tab. 10 u. 11). Auch hier ohne die Plasmahistaminkonzentration zu erhöhen. Dies wurde bis heute weder klinisch noch experimentell nach Etomidate-Injektion beobachtet.

In der Literatur sind zwei Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen nach Dextran-Gabe beschrieben, von denen der eine tödlich verlief, ohne daß eine signifikante Erhöhung des Plasmahistaminspiegels gefunden werden konnte (67,69,99).

Man darf also nicht grundsätzlich von der Ausbildung eines Erythems oder einer Quaddel auf eine Histaminfreisetzung im Plasma schließen. Selbst eine schwerste anaphylaktoide Reaktion bedeutet nicht immer eine Histaminfreisetzung als Ursache. Alle unter diesen Bedingungen angenommenen Histaminfreisetzung durch Medikamente sind ohne die gleichzeitige Bestimmung des Plasmahistaminspiegels fragwürdig und bedürfen einer Überprüfung.

Man muß für diese Fälle einen anderen Mechanismus als den einer Histaminfreisetzung annehmen.

So könnten z.B. vasoaktive Substanzen wie Kinine oder Prostaglandine zu ähnlichen Symptomen führen. Es könnten jedoch auch die ersten Zeichen einer Histaminfreisetzung durch Etomidate in der Haut sein, die noch nicht ausreicht, das Plasmahistamin zu erhöhen.

8. Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Anwendung von Etomidate in Kombination mit Muskelrelaxantien

Bis heute ist noch kein Fall einer Histaminfreisetzung bzw. allergischer Reaktion nach Etomidate-Injektion bekannt geworden (23,24,65,82). In unseren Versuchen konnte in einem Fall in Kombination mit Alloferin eine Histaminfreisetzung nachgewiesen werden. Bei drei Probanden fanden wir fragliche Erhöhung der Plasmahistaminwerte nach Gabe von Alloferin, Pancuronium und Suxamethonium zusammen mit Etomidate (je ein Fall).

Wir konnten jedoch bei den meisten Testpersonen klinische Zeichen beobachten, die zumindest auf eine lokale Histaminfreisetzung hinweisen.

In den letzten Jahren zeigte sich, daß auch Präparate, die zum Zeitpunkt der Einführung keine oder nur geringfügige unerwünschte Wirkung hatten, nach einiger Zeit zunehmend Unverträglichkeit auslösten (60,63,99).

Es kann also auch für Etomidate, besonders in Kombination mit einem weiteren Medikament, die Möglichkeit einer Histaminfreisetzung grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden. Dies bestätigen auch unsere Versuche. Selbst bei der geringen Zahl von getesteten Personen war ein sicherer Fall einer Histaminfreisetzung

zu beobachten.

Welches Medikament der Kombination oder ob nur die Kombination Histamin freisetzt, ist schwer zu beurteilen.

Als Ursache für die Histaminfreisetzung müssen verschiedene Mechanismen angenommen werden:

1. Chemische Histaminfreisetzung als direkter Effekt auf die Histaminspeicher (chem. Histaminliberatoren). Der Mechanismus dürfte bei regulärer Histaminfreisetzung bei normal reagierenden Personen gegeben sein (83,84).
2. Histaminfreisetzung durch Medikamente indirekt oder in Verbindung mit Hypoxie, Hyperkapnie und Acidose (Kolliberatoren) (78).
3. Histaminfreisetzung durch Aktivierung des Komplements durch Immunglobulinaggregate oder durch das C3-Aktivierungs-System, wie auch durch Sensibilisierung. Es folgt eine massive Histaminfreisetzung mit den klinischen Symptomen einer Anaphylaxie oder anaphylaktoiden Reaktionen (60,65).

Watkins vermutet auch nach Etomidate die Möglichkeit einer Histaminfreisetzung, allerdings in so kleinen Mengen, daß die Substanz so schnell aus der Zirkulation verschwindet, wie sie freigesetzt wird, so daß eine Reaktion des Kreislaufs nicht möglich ist. Er

stützt sich dabei auf die Beobachtung subklinischer Reaktionen nach Etomidate-Gabe wie Chemotaxis von Blut-Leukozyten durch das umgebende Gewebe. Dies ist die Folge der Produktion von Anaphylatoxinen nach C3-Aktivierung, welche durch Abfall des Komplements gemessen wird. 60 % aller Patienten, die mit Propanidid, Althesin, Methohexital oder Etomidate behandelt wurden, zeigten diesen Effekt. Er ist aber bei Etomidate sehr viel langsamer. Während er bei Etomidate seinen Höhepunkt erst nach 30 - 40 Minute erreicht, tritt er bei den übrigen oben genannten Medikamenten schon nach 5 Minuten auf. Die Patienten erhielten alle Etomidate zum ersten mal. Eine weitere Exposition des Patienten mit dem Medikament könnte zu einer Sensibilisierung des Patienten gegen die Droge oder zur Antikörperbildung führen (101). Erste Anzeichen könnten die Hauterscheinungen sein, die sofort nach der Etomidateinjektion auftraten, jedoch nicht ausreichten, die Plasmahistaminkonzentration zu erhöhen.

Weitere klinische Beobachtungen verbunden mit biochemischen und immunologischen Untersuchungen sind angezeigt, als Warnung für eventuell in der Klinik zu erwartende Reaktionen.

V. Zusammenfassung

Untersucht wurden in drei Versuchsserien zu je 8 Probanden die Plasmahistaminkonzentrationen und die klinischen Reaktionen nach Injektion der Muskelrelaxantien Suxamethonium, Pancuronium und Alloferin in Kombination mit Etomidate.

Es zeigte sich in einem Fall nach Injektion von Alloferin mit Etomidate ein sicherer Anstieg der Plasmahistaminkonzentration. In 3 weiteren Fällen (Etomidate mit Alloferin, Suxamethonium und Pancuronium) war ein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration zu messen, er entsprach jedoch nicht den Bewertungskriterien einer Histaminfreisetzung.

Die klinischen Reaktionen bei den Probanden mit erhöhten Plasmahistaminwerten entsprachen den zu erwartenden Symptomen.

Es traten auch klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung bei Probanden ohne erhöhte Plasmahistaminwerte auf. Sie traten in 3 Fällen auch sofort nach der Injektion von Etomidate auf.

Daraus ist zu folgern:

1. Die Hautreaktionen könnten auf einer lokalisierten Histaminfreisetzung in der Haut beruhen, die nicht ausreicht, um die Plasmahistaminkonzentration zu erhöhen und generalisierte Symptome einer

Histaminfreisetzung zu verursachen. Dann wäre auch Etomidate ein potentieller Histaminliberator.

2. Es kann nicht generell aus den klinischen Symptomen einer Histaminfreisetzung auf erhöhte Plasmahistaminwerte geschlossen werden. Vielmehr müssen auch andere Mechanismen als die einer Histaminfreisetzung, z.B. Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Kinine, oder Prostaglandine, diskutiert werden.

Zeit	-15	-10	-4	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	30	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Vers. I																									
RR	$\frac{135}{80}$	$\frac{136}{80}$	$\frac{125}{79}$	$\frac{124}{76}$	$\frac{125}{80}$	$\frac{126}{86}$	$\frac{135}{89}$	$\frac{138}{89}$	$\frac{130}{83}$	$\frac{126}{81}$	$\frac{128}{82}$	$\frac{126}{77}$	$\frac{126}{77}$	$\frac{126}{79}$	$\frac{125}{80}$				$\frac{120}{80}$						$\frac{128}{81}$
HF	72	84	79	84	95	93	91	97	90	90	89	85	83	82	81	78									
Vers. II																									
RR	$\frac{130}{81}$	$\frac{125}{78}$	$\frac{121}{81}$	$\frac{123}{74}$	$\frac{121}{77}$	$\frac{123}{74}$	$\frac{123}{84}$	$\frac{126}{88}$	$\frac{135}{91}$	$\frac{140}{98}$	$\frac{147}{104}$	$\frac{140}{94}$	$\frac{139}{93}$	$\frac{139}{94}$	$\frac{146}{93}$	$\frac{146}{99}$	$\frac{146}{94}$	$\frac{137}{93}$	$\frac{139}{94}$	$\frac{141}{93}$	$\frac{138}{91}$	$\frac{136}{90}$	$\frac{139}{92}$	$\frac{137}{89}$	$\frac{137}{92}$
HF	74	75	75	77	83	85	84	93	97	93	107	110	101	104	112	114	111	115	115	119	110	104	106		
Vers. III																									
RR	$\frac{134}{82}$	$\frac{135}{82}$		$\frac{125}{76}$	$\frac{127}{80}$	$\frac{127}{81}$	$\frac{122}{81}$	$\frac{122}{82}$	$\frac{116}{77}$	$\frac{130}{86}$	$\frac{126}{85}$	$\frac{127}{81}$	$\frac{133}{87}$	$\frac{123}{79}$	$\frac{134}{84}$	$\frac{124}{82}$	$\frac{131}{85}$	$\frac{128}{83}$	$\frac{121}{79}$	$\frac{124}{77}$	$\frac{124}{77}$	$\frac{124}{77}$	$\frac{124}{84}$	$\frac{124}{89}$	$\frac{123}{80}$
HF	80	78	74	75	86	96	91	87	94	95	93	89	96	96	92	97	94	91	94	92	86	88	91		

Tab. 2 : Mittelwerte von Blutdruck und Herzfrequenz nach Etomidatgabe in Kombination mit

Versuch I: Suxamethonium

Versuch II: Pancuronium

Versuch III: Alloferin

Zeit		-15	-10	-4	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Prob.Nr.1	RR	120	120	120	120	125	170	160	120	115	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110	115	120	120		
		58	80	80	80	90	110	100	90	80	80	80	80	80	70	80	80	80	80	80	75	80	80		
	HF	90	78	72	72	96	90	126	84	96	66	66	66	66	66	66	66	66	66	72	78	90	78		
Prob.Nr.2	Bas	57	43		49					33						7									13
	RR	140	120		125	115	115	115	115			110	120	125	125	125	125				120				
		90	80		85	80	80	80	80			80	80	80	90	90	90				90				
Prob.Nr.3	HF	78	66	66	90	72	78	72	72	72	72	84	84	84	78	78	78	84			120				28
	Bas	52	71		46	28				53					26						70				
	RR	140	140	125	120	120	130	140	140	135		140	135	130	130	130			120						62
Prob.Nr.4		80	70	65	55	70	90	90	80	70	70		65	65	65	75			70						
	HF	90	84	78	114	108	96	114	96	84	96	84	96	84	72	78	78	72							
	Bas	165	60		49	73				52					50										
Prob.Nr.5	RR	160	130	130	120	120	120	125	120	120	120	130	125	130	120	120	120								22
		70	75	80	70	80	80	80	80	80	80	85	80	75	70	70	70								
	HF	84	90	90	96	84	84	90	90	90	102	96	90	84	84										
Prob.Nr.6	Bas	40	16		17	21				25					17										
	RR	130	120	120	125	160	160	140	125	130	125	120	125	120	115										
		80	80	75	85	100	90	90	80	80	85	80	85	80	80										
Prob.Nr.7	HF	84	84	84	96	104	96	96	96	96	96	96	90	84	90	84	78								37
	Bas	63	20		21	26				21					14										
	RR	110	105	110	100	110	120	120	110	110	110	110	110	100	100	100	100								
Prob.Nr.8		75	75	75	78	80	90	90	75	75		70	70	70	70	70	70								
	HF	72		78	84	84	90	84	78	78	78	78	78	78	78	72	78								
	Bas	163	70		62	82				56					59										
Prob.Nr.9	RR	120	130	130	135	140	140	140	140	135	140	140	140	135	135	135	135								76
		80	80	85	80	85	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80								
	HF	78	114	114	120	114	108	114	114	108	108	108	108	108	108	108	108	102							
Prob.Nr.10	Bas	67	68		--	85				55					79										39
	RR	140	145	150	150	150	150	155	155	155	155	150	150	155	155	155	155								
		80	95	90	90	90	100	95	110	100	100	95	90	90	95	95	95								
Prob.Nr.11	HF	84	90	84	96	78	78	84	90	84	90	84	84	72	84	78	78	78							
	Bas	17	21		21	24				14					15										
	RR	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140	140								

HF	72	72	72	78	78	78	76	66	72	78	102	72	66	66	78	78	85	80	70	65	80	70
Bas	35	11	16	26	26	26	26	6	6	6	6	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	42
Prob.Nr.10	RR	130	130	125	130	140	150	150	170	190	180	180	165	150	180	160	140	130	150	140	140	140
		90	75	90	90	100	110	140	145	145	130	115	100	110	110	100	95	85	105	90	90	90
HF	90	78	84	102	102	120	108	108	126	138	126	132	108	96	120	132	108	96	90	114	96	106
Bas	37	59	42	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	58	97
Prob.Nr.11	RR	160	135	125	150	145	145	160	165	170	155	165	170	170	155	150	160	165	170	170	170	175
		90	80	80	95	100	100	105	120	120	105	110	110	120	105	110	110	110	120	120	120	130
HF	90	84	90	96	84	84	84	84	96	114	120	96	114	120	126	114	96	102	114	114	120	126
Bas	49	19	17	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	34
Prob.Nr.12	RR	125	115	120	105	100	110	115	115	120	115	120	120	125	140	125	130	140	130	130	130	130
		80	75	65	65	70	75	80	80	75	75	80	85	85	90	85	85	85	85	85	85	85
HF	60	72	78	72	78	78	78	78	78	102	102	90	84	78	90	120	132	126	144	126	114	106
Bas	46	34	38	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	44
Prob.Nr.13	RR	130	120	130	130	140	140	140	140	150	155	165	165	165	165	155	160	150	145	160	170	170
		80	80	85	85	90	85	90	85	100	105	105	110	105	105	95	110	110	90	110	110	110
HF	60	66	78	84	78	108	102	90	102	120	108	114	120	126	126	116	108	138	120	96	108	106
Bas	34	70	74	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92	92
Prob.Nr.14	RR	120	115	105	110	110	110	130	140	150	140	120	140	140	120	130	120	115	120	135	120	120
		80	70	60	60	65	70	75	80	100	80	80	100	80	75	90	80	75	90	85	65	70
HF	78	72	84	72	78	84	114	96	142	150	142	96	120	150	114	96	125	102	90	126	120	96
Bas	32	23	14	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	7
Prob.Nr.15	RR	130	135	135	135	135	135	140	140	140	140	140	140	140	160	150	135	150	140	130	135	130
		90	80	95	95	95	95	100	100	100	95	95	105	110	95	95	95	95	90	90	85	90
HF	72	84	90	78	90	90	90	90	96	102	96	138	126	126	126	120	136	150	114	108	96	114
Bas	21	16	19	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14
Prob.Nr.16	RR	130	130	125	125	125	125	120	115	120	120	120	120	120	130	125	135	125	135	125	130	125
		75	85	80	85	90	90	80	70	70	80	80	80	85	90	95	90	95	95	95	85	85
HF	72	78	90	96	96	102	90	90	90	84	84	78	84	84	96	102	108	114	120	114	114	126
Bas	35	17	30	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	26

Tabelle 5 : Verhalten des Kreislaufparameter und der bas. Granulozyten nach Etomidatgabe in Kombination mit Pancuronium

[illegible]

	Prob.Nr.	Klin. Reaktion	Histaminfreisetzung
Vers.: I	1	Tachykardie	keine
	2	keine	keine
	3	Tachykardie, Erythem	keine
	4	keine	ja
	5	Tachykardie, Erythem, Quaddel	keine
	6	Tachykardie	keine
	7	Erythem, Quaddel	keine
	8	Erythem vor jeder Inj.	keine
Vers.: II	9	Erythem	keine
	10	Tachykardie, Erythem, Quaddel	keine
	11	Tachykardie, Erythem	ja
	12	Tachykardie	nein
	13	Tachykardie, Erythem, Quaddel	nicht ausgewertet
	14	Tachykardie, Erythem	nein
	15	Tachykardie, Erythem	nein
	16	Tachykardie, Lidödem	nein
Vers.: III	17	leichter Blutdruckabfall Erythem	ja
	18	leichte Tachykardie u. Blutdruckabfall	ja
	19	Tachykardie, Lidödem	nein
	20	Tachykardie, Erythem	nein
	21	Tachykardie	nein
	22	leichte Tachykardie u. Blutdruckabfall	nein
	23	Tachykardie, Erythem	nein
	24	Tachykardie, Erythem	nein

Tab. 8 : Korrelation zwischen Plasmahistaminerhöhung im Plasma und klinischen Zeichen einer Histaminfreisetzung nach Etomidatgabe in Kombination mit
 Vers. I: Suxamethonium
 Vers. II: Pancuronium
 Vers. III: Alloferin

Eto Sux

Zeit	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Prob.Nr.:	1																									
Prob.Nr.:	2																									
Prob.Nr.:	3																									
Prob.Nr.:	4																									
Prob.Nr.:	5																									
Prob.Nr.:	6																									
Prob.Nr.:	7																									
Prob.Nr.:	8																									

Tab. 9 : Auftreten und Abklingen der klinischen Hautreaktionen nach Etomidate-Gabe in Kombination mit Suxamethonium

Erythem: XXXXXXXXX

Quaddel: 0-0-0-0-0

Unterstrichene Probanden zeigten erhöhte Plasmahistaminwerte

Zeit	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Prob.Nr.: 9																										
Prob.Nr.: 10																										
Prob.Nr.: 11																										
Prob.Nr.: 12																										
Prob.Nr.: 13																										
Prob.Nr.: 14																										
Prob.Nr.: 15																										
Prob.Nr.: 16																										

Tab.10 : Auftreten und Abklingen von klinischen Hautreaktionen nach Etomidate-Gabe in Kombination mit Paracuronium.

Erythem: XXXXXXXXXX
 Quaddel: 0-0-0-0-0
 Lidödem: ()()()()

Unterstrichene Probanden zeigten erhöhte Plasmahistaminwerte

Eto Allo

Zeit	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Prob.Nr.: 17									XXXXXXXXXXXXXX																	
Prob.Nr.: 18																										
Prob.Nr.: 19																			XXXXXXXXXXXXXX							
Prob.Nr.: 20																										
Prob.Nr.: 21																										
Prob.Nr.: 22																										
Prob.Nr.: 23																										
Prob.Nr.: 24																										

Tab. 11: Auftreten und Abklingen der klinischen Hautreaktionen nach Etomidate-Gabe in Kombination mit Alloferin.

Erythem: XXXXXXXXX

Lidödem: ()()()()

Hyperreflexie: nur bei Kombination gegeben, höchste Plasmanhäminkonzentration

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke
für die Überlassung des Themas und seine Beratung bei
der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W. Lorenz
(Vorstand der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie der chirurgischen Univ.-
Klinik in Marburg an der Lahn) für die Durchführung
der Histaminbestimmungen und der Beratung bei der
Durchführung der Arbeit.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Adam, H.M., Hardwick, D.C., Spenser, K.E.V.: Method for determination of histamine in the plasma. Brit. J. Pharmacol. 12, 397 (1957)
- 2 Ahnefeld, F.W., Frey, R., Halmagyi, M.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisationshemmenden Typ. Anaesthesist 15, 201 (1966)
- 3 Alam, M., Anrep, G.V., Barsoom, G.S., Talaat, M., Wieninger, E.: Histamine release from the skeletal muscle by curare. J.phys. (London) 95, 148 (1939)
- 4 Barth, L., Meyer, M.: Moderne Narkose, Theorie und Praxis der Routineverfahren. G. Fischer Verlag, Stuttgart (1965)
- 5 Bele-Binda, N., Valeri, F.: A case of bronchospasm induced by succinylcholin. Canad. Anaesth. Soc. J. 18, 116 (1971)
- 6 Benett, E.J., Daughety, M.J., Bowery, D., Stephen, C.R.: Pancuronium bromide: Experiences in 100 pediatric patients. Anaesthesia and Analgesia Current Researches 50, 798 (1971)
- 7 Bonta, I.L., Buckett, W.R, Lewis, J.J., Vargafting, B.B.: 2 β , 16 β -diperidine-5 α -androstande-3 α ,17 β -diol-diacetate-dimethobromide (NA 97) a potent neuromuscular blocking steroid. IIInd International Congress of hormonal steroids, Milan, 23-28 May 1966, in Excerpta Medica International Congress

Series No. III (Excerpta Medica, Amsterdam 1966)

- 8 Bourne, J.G., Collier, H.O.J., Somers, G.F.:
Succinylcholine muscle relaxant of short action.
Lancet 1, 1225 (1952)
- 9 Buckland, R.W., Avery, A.F.: Histamine release
following pancuronium: Brit.J. Anaesth. 45, 518
(1973)
- 10 Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 2. Auflage,
345, Walter De Gruyter u. Co. (1971)
- 11 Carrie, L.E.S., Buchanan, R.L.: Thiopentone
anaphylaxis. Anaesthesia 22, 290 (1967)
- 12 Chan, C.S., Yeung, M.L.: Anaphylactic reaction to
alcuronium. Brit. J. Anaesth. 44, 103 (1972)
- 13 Clark, R.M.: Reaction to Pancuronium
Brit.J. Anaesth. 45, 997 (1973)
- 14 Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Carrett, R.T., McArd-
le, G.K., Sutton, J.A.: Adverse reactions to intra-
venous Anaesthetics. A case survey of 100 Reports.
Brit.J. Anaesth. 47, 575 (1975)
- 15 Coleman, A.J., Downing, J.W., Leary, W.P., Moyses,
D.G., Styles, M.: The immediate cardiovascular
effects of pancuronium, alcuronium and tubocurarine
in man. Anaesthesia vol. 27/4, 415 (1972)
- 16 Collier, H.O.J., McCauley, B.: The pharmacological
properties of Laudolisin, a long acting curarizing
agent. Brit.J. Pharmacol. 7, 398 (1952)

- 17 Comroe, J.H., Dripps, R.D.: The histamine like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intra-arterially in man. *Anesthesiology* 7, 260 (1946)
- 18 Dale, H.H., Landlaw, P.P.: Histamine shock. *J. Physiol.* 52, 355 (1919)
- 19 --, Richards, A.W.: The vasodilator action of histamine and some other substances. *J. Physiol.* 52, 110 (1919)
- 20 Doenicke, A.: Anaesthesia and Histamine. 5th World Congress of Anaesthesiologist in Kyoto
- 21 Doenicke, A., Lorenz, W.: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen. *Anaesthesist* 19, 413 (1970)
- 22 Doenicke, A., Lorenz, W.: Nachweis einer Histaminfreisetzung bei hypotensiven Reaktionen nach Propanidid und ihre Prophylaxe und Therapie mit Corticosteroiden. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 74, 189 (1973)
- 23 Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezcnyg, H., Uhlig, G., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine release after i.v. application of short-acting hypnotics. A comparison of Etomidate, Althesin CT 134 and Propanidid. *Brit. J. Anaesth.* 45, 1097 (1973)
- 24 Doenicke, A.: Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta anesth. belg.* 25, 307 (1974)

- 25 Droh, R., Schewe, E., Dick, W., Horst, J.: Überblick über die Herz-Kreislaufreaktionen der gebräuchlichsten Muskelrelaxantien. Der Anaesthesist 19, 168 (1970)
- 26 Droh, R., Erdmann, W., Schellhaass, W., Metzger, H.: Herz-Kreislauf-Verhalten bei Pancuroniumbromid, Alloferin und Kurare. Vergleichende Untersuchungen in steady state der NO-O₂-Halothan-Anaesthesie und bei Blutverlusten. Anästh. prax. 6, 17 (1971)
- 27 Eerola, R., Eerola, M., Kaukinen, L.: Kardiale Arrhythmien während der Narkoseeinleitung: Wirkung der Thiopentaldosis und ein Vergleich von Succinylcholin und Pancuronium. Der Anaesthesist 12, 468 (1971)
- 28 Eustace, B.R.: Caserport: Suxamethonium induced bronchospasm. Anaesthesia 22, 638 (1967)
- 29 Felix, W., Mattes, P.: Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp.Path. Pharmac. 355, 433 (1966)
- 30 Fellini, A.A., Bernstein, R.L., Zauder, H.L.: Bronchospasm due to suxa: report of a case. Brit.J. Anaesth. 35, 657 (1963)
- 31 Foldes, F.F., Klonymus, D.K., Maisel, W., Sciammas, F., Pan, T.: Studies of Pancuronium in conscious and anesthetized man. Anaesthesiology 35, 496 (1971)

- 32 Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1971)
- 33 Galindo, A.H., Davis, T.B.: Succinylcholine and cardiac Excitability, *Anesthesiology* 23, 32 (1962)
- 34 Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie, 238, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1972)
- 35 Graham, H.T., Scarpellini, J.A.D., Hubka, B.P., Lowsy, D.H.: Measurment and normal range of free histamine in human blood plasma. *Biochem. Pharmacol.* 17, 2271 (1968)
- 36 Grob, D., Lilienthal, J.L. jr., Harvey, A.M.: On certain vascular effect or curare in man: The histamine reaction. *John's Hopk. Hosp. Bull* 80, 299 (1947)
- 37 Hakanson, R.: *Acta phys. scand. Suppl.*, 340, 1 (1970)
- 38 Hamerstone, D., Elvebach, L., Halberg, F., Gully, R.J.: Correlation of absolute basophile and eosinophil counts in blood from institutionalized human subjects. *J. Appl. Physiol.* 9, 205 (1956)
- 39 Harrison, G.A.: The cardiovascular effects and some relaxant properties of four relaxants in patients about to undergo cardiac surgery. *Brit. J. Anaesth.* 44, 485 (1972)
- 40 Heath, L.H.: Bronchospasm in an asthmatic patient following pancuronium. *Anaesthesia* 28, 437

- 41 Hunter, A.R.: Diallyl-Toxiferin. Brit.J. Anaesth. 36, 466 (1964)
- 42 Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M.: Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659). Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 21, 1234 (1971)
- 43 Jerums, G., Whittingham, S., Wilson, P.: Anaphylaxis to suxamethonium. Brit.J. Anaesth. 39, 73 (1967)
- 44 Johns, G.: Cardiac arrest following induction with propanidid. Brit.J. Anaesth. 42, 74 (1970)
- 45 Johnson, H.H.: Histamine levels in human skin. Arch. Derm. 76, 726 (1957)
- 46 Kalf, G.: Klinische Erfahrungen mit Diallyl-nortoxiferin bei Halothannarkose und Neuroleptanalgesie. Der Anaesthesist 19, 176 (1970)
- 47 Kammler, E.: Wirkung von Histamin auf die Atmung und den kleinen Kreislauf. Anaesthesie und Wiederbelebung 74, 207 (1973)
- 48 Katz, A.M., Mulligan, P.G.: Bronchospasm induced by suxamethonium. Brit.J. Anaesth. 44, 1097 (1972)
- 49 Kay, B.: Hypotensive reaction after propanidid and atropine. Brit.med. J. 2, 413 (1969)
- 50 Kelman, G.R., Kennedy, B.R.: Cardiovasculareffects of pancuronium in anaesthetized man. Brit.J. Pharmacol. 40, 567 (1970)

- 51 Kepes, E.R., Haimovici, H.: Allergic reaktion to succinylcholin. J. Amer. med. Ass. 171, 548 (1959)
- 52 Komesaroff, D., Field, J.E.: Pancuronium bromide: A new non-depolarizing muscle relaxant. Medical J. Australia 1, 908 (1969)
- 53 Kounis, N.G.: Bronchospasm induced by Althesin and Pancuronium bromide: Brit.J. Anaesth. 46, 281 (1974)
- 54 Lecounte, J.: Endogenous histamine liberation in man. Ciba Found. Symp. on histamine (I. and A. Churchill, London), p. 173 (1936)
- 55 Loh, L.: The cardiovascular effects of pancuronium bromide. Anaesthesia 25, 356 (1970)
- 56 Lorenz, W., Doenicke, A., Halbach, S., Krumsey, I., Werle, E.: Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid (Epontol). Klin. Wschr. 47, 154 (1969)
- 57 Lorenz, W., Schauer, A., Heitland, St., Calvoer, R., Werle, E.: Biochemical and Histochemical Studies on the Distribution of Histamine in the Digestive Tract of Man, Dog and other Mammals. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 265, 81 (1969)
- 58 Lorenz, W., Bennesch, L., Barth, H., Matejka, E., Meyer, R., Kusche, J., Hutzel, M., Werle, E.: Fluorimetric assay of histamine in tissue and body fluids: choice of the purification procedure and identification in the nanogram Range. Z. Anal. Chem. 252, 94 (1970)

- 59 Lorenz, W., Doenicke, A., Feifel, G., Messmer, K., Meyer, R., Bennesch, L., Barth, H., Kusche, J., Hutzel, M., Werle, E.: Histamine release in man by Propanidid (Epontol^R), Gelatine (Haemacel^R), Histalog, Pentagastrin and Insulin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 266, 396 (1970)
- 60 Lorenz, W., Doenicke, A., Meyer, R., Reimann, H.J., Kusche, J., Barth, H., Geesing, H., Hutzel, M., Weissenbacher, B.: Histamine Release In Man By Propanidid And Thiopentone: Pharmacological And Clinical Consequences. Brit.J. Anaesth. 44, 355 (1972)
- 61 Lorenz, W., Doenicke, A., Meyer, R., Reimann, H.J., Kusche, J., Barth, H., Gesing, H., Hutzel, M., Weissenbacher, B.: An improved method for the determination of histamine in man: its application in studies with propanidid and thiopentone. Europ. J. Pharmacol. 19, 180 (1972)
- 62 Lorenz, W., Reimann, H.J., Barth, H., Kusche, J., Meyer, R., Doenicke, A., Hutzel, M.: A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiolog. Chemie, 359, 911 (1972)
- 63 Lorenz, W., Doenicke, A.: Biochemie and Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch i.v. Narkosemittel und Muskelrelaxantien. Anästhesiologie und Wiederbelebung 74, 179-188 (1973)

- 64 Lorenz, W., Doenicke, A., Reimann, H.J., Thermann, M., Tauber, R., Schmal, A., Dormann, P., Hensel, H., Hamelmann, M., Werle, E.: Plasma histamine determination in man and dog following the infusion of plasma substitutes: models for histamine release under pathophysiological conditions. Agents and Action 3, 183 (1973)
- 65 Lorenz, W., Seidel, W., Doenicke, A., Tauber, R., Reimann, H.J., Uhlig, R., Mann, G., Dormann, P., Schmal, A., Hafner, G., Hamelmann, H.: Elevated Plasma Histamine Concentrations in Surgery: Causes and Clinical significance. Klin.Wschr. 52, 419 (1974)
- 66 Lorenz, W., Thermann, M., Messmer, K., Schmal, A., Dormann, P., Kusche, J., Barth, H., Tauber, R., Hutzel, M., Mann, G., Uhlig, R.: Evaluation of histamine elimination curves in plasma and whole blood of several circulatory regions: A method for studying kinetics of histamine release in the whole animal. Agents and Actions vol. 4/5, p. 336 (1974)
- 67 Lorenz, W., Doenicke, A., Freund, M., Schmal, A., Dormann, P., Praetorius, B., Schürk-Bülich, M.: Plasmahistaminspiegel beim Menschen nach rascher Infusion von Hydroxyäthylstärke. Anaesthesist 24, 228 (1975)
- 68 Lorenz, W.: Histamine release in man. Agents and Actions vol. 5/5 (1975)
- 69 Lorenz, W., Doenicke, A., Messmer, K., Reimann, H.J., Thermann, M., Lahn, W., Beer, J., Schmal, A., Dormann, P., Regenfuß, P., Hamelmann, H.: Histamine Release In Human Subjects By Modified Gelatine

(Haemaccel) And Dextran: An Explanation For Anaphylactoid Reactions Observed Under Clinical Conditions? Brit.J. Anaesth. 48, 151 (1976)

- 70 Lübke, P., Dannemann, H.J.: Über den Einfluß von Pancuronium bromide auf das Herz-Kreislaufverhalten in Neuroleptanalgesie. Der Anaesthesist 20, 402 (1971)
- 71 Mandappa, J.M., Chandrasekhara, P.M., Nelvigi, R.G.: Anaphylaxis to suxamethonium: two case reports. Brit.J. Anaesth. 47, 523 (1975)
- 72 McDowell, S.A., Clarke, R.S.J.: A clinical comparsion of pancuronium with tubocurarine: Anaesthesia 24, 581 (1969)
- 73 Messmer, K., Lorenz, W., Sunder-Plassmann, L., Klovorn, W., Hutzl, M.: Histamine release as cause of acute hypotension following rapid colloid infusion. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 267, 433 (1970)
- 74 Meyer-Burgdorff, C., Seidel, G., Schlüter, F.J.: Freisetzung von Histamin und Serotonin bei extrakorporaler Zirkulation. Anaesthesist 22, 212 (1973)
- 75 Meyer-Burgdorff, C., Seidel, G., Wolf, I.: Histaminfreisetzung durch Narkosemittel. Anaesthesist in press
- 76 Müller, F.V., Seifert, O., Kress, H.V.: Taschenbuch der Med.-Klinischen Diagnostik, (1962), pp. 454 - 461 J.F. Bergmann, München

- 77 Miller, R.L., McCord, C., Sanda, M., Bourne, A.R., Mehnon, K.S.: Application of the enzymatic double isotope dilution assay for the study of histamine in plasma. J. Pharmacol. exp. Ther. 175, 228 (1970)
- 78 Mongar, J.L., Schild, H.O.: Inhibition of histamine-release in anaphylaxis. Nature 176, 163 (1955)
- 79 Mongar, J.L., Whelan, R.F.: Histamine release by adrenaline and d-turbocurarine in the human subje^tc. J. Physiol. 120, 294 (1957)
- 80 Moore, J.R., James, G.W.: A simple direct method for absolute basophil leucocyte count, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 83, 601 (1953)
- 81 Mumford, J.P., Schutte, E.A.S.Th.: Muscle relaxants- Their road towards perfection. Mid.E.J., Anaesthesiology, 4, 17 (1974)
- 82 Operdecke, H.W.: Diallyl-Nor-Toxiferin (Alloferin^R) Prakt. Anäst^h. u. Wiederbel. 6, 376 (1966)
- 83 Paton, W.D.M.: The mechanism of histamine release in Ciba Foundation, Symposium on histamine 59 London (Churchill) (1956)
- 84 Paton, W.D.M.: Histamine release by compounds of simple chemical structure. Pharmacol. Rev. 9, 269 (1957)
- 85 Paton, W.D.M.: The effects of muscle relaxants other than muscle relaxation. Anesthesiology 20, 453 (1959)

- 86 Rothschild, A.M.: Histamine release by basic compounds. Handbook exp. Pharmacol. Vol. 18/1, 386 (1966)
- 87 Salem, M.R., King, G., El Etr, A.A.: Histamine Release following intravenous injection of d-tubocurarine. Anesthesiology 10, 553 (1968)
- 88 Schachter, M.: The release of histamine by pethidine, atropine, quinine and other drugs. Brit.J. Pharmacol. 7, 646 (1952)
- 89 Schayer, R.W.: Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculation system. Amer. J. Physiol. 202, 66 (1962)
- 90 Seidel, G., Meyer-Burgdorff, C.: Freisetzung von Histamin durch Propanidid-Toxizität von Epontol nach Kontakt mit Kunststoff. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 74, 224 (1973)
- 91 Seidel, G., Groppe, G., Meyer-Burgdorff, C.: Contrast Media as histamine liberators in man. Agents and action vol. 3/4 (1974)
- 92 Shore, P.A., Burkhalter, A., Cohn, V.H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 182 (1959)
- 93 Sitarz, L.: Anaphylactic shock following injection of suxamethonium. Anaesth. Resus. Intern. Therap. 1, 83 (1974)

- 94 Smith, G., Proctor, D.W., Spence, A.A.: A comparison of some cardiovascular effects of tubocurarine and pancuronium in dogs. *Brit.J. Anaesth.* 42, 923 (1970)
- 95 Smith, N.L.: Histamine release by suxamethonium. *Anaesthesia* 12, 293 (1957)
- 96 Sniper, W.: Estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man. *Brit.J. Anesth.* 24, 232 (1952)
- 97 Stoelting, R.K.: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology* 36, 612 (1972)
- 98 Thermann, M., Lorenz, W., Schmal, A., Schingale, F., Dormann, P., Hamelmann, H.: Alterations in the circulatory system of anaesthetized dogs following administration of histamine and histamine H₁ and H₂-Receptor Antagonists in Relation to Plasma histamine levels Agents and actions in press
- 99 Thermann, M., Doenicke, A., Messmer, K., Hamelmann, H., Reimann, H.J., Lorenz, W.: Histaminfreisetzung beim Menschen durch Plasmasubstitut auf Gelatine- und Dextranbasis: Ursache der anaphylaktoiden Reaktionen in der Klinik? *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum*, 436 (1975)
- 100 Vourc'h, G., Lechny, B., Madre, F.: Le Bromure de pancuronium nouvel agent curarisant. *Anesthesie Analgesie Reanimation* 28, 1 (1971)

- 101 Watkins, J., Badfield, appleyard, Thornton, Lawrece, Bennett, Wheat: Subclinical response *ir. vivo* to intravenous anaesthetics: A potential undesirable immunological phenomenon.
Brit.J. Anaesth. in press
- 102 Weiss, S., Robb, G.P., Ellis, L.B.: The systemic effects of histamine in man. Arch.Int. Med. 49, 360 (1932)
- 103 Werle, E.: Biochem. Z. 288, 292 (1936)
- 104 Westgate, H.D., Van Beergen, F.H.: Changes in histamine blood levels following d-tubocurarine administration. Canad. Anaesth. Soc. J. 9, 497 (1962)
- 105 Whitacre, R.J., Fisher, A.J.: Clinical observations on the use of curare in anaesthesia.
Anaesthesiology 6, 124 (1945)
- 106 Zachariae, H.: Histamine in human skin. Acta dermat. venerol. 44, 431 (1964)

Lebenslauf

Berthold Wauer, geboren am 7. September 1949 in Wipperfürth als Sohn des Tierarztes Dr. Herbert Wauer und seiner Ehefrau Undine Wauer, geb. Schindler.

1956 - 1960	Besuch der ev. Volksschule in Kürten
1960	Aufnahmeprüfung für das staatliche Engelbert-von-Berg Gymnasium in Wipperfürth
1960 - 1968	Besuch des Engelbert-von-Berg Gymnasiums in Wipperfürth
24.5.1968	Reifeprüfung
1968 - 1970	Wehrdienst
April 1970	Beginn des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München
Febr. 1971	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
April 1972	Tierärztliche Vorprüfung
Nov. 1972	Beginn des Studiums der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München
Okt. 1973	ärztliche Vorprüfung
8.12.1976	ärztliche Prüfung
1977	Medizinalassistentenzeit

